

Prof. dr hab. n. med. Jacek Gronwald  
Zakład Genetyki i Patomorfologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1  
71-252 Szczecin

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Cechowskiej  
pt. „Dziedziczne aspekty raka jajnika”

Rak jajnika jest nowotworem o jednym z najwyższych współczynników umieralności wśród kobiet. Wynika to z niedoskonałości metod wczesnego wykrywania jak i leczenia. Metody biologii molekularnej umożliwiają wykrycie u pacjentek mutacji, których nosicielstwo silnie predysponuje do rozwoju raka. Zdiagnozowane pacjentki mogą się poddać odpowiednim operacjom profilaktycznym, co radykalnie zmniejsza ryzyko zachorowania i śmiertelność. W Polsce badanie nosicielstwa mutacji predyspozycji do raka przeprowadza się od wielu lat. W kilku genach jak np. BRCA1, CHEK2, PALB2 czy NBS1 wykryto bardzo wysoki odsetek mutacji powtarzalnych (efekt założyciela), co bardzo ułatwia diagnozowanie pacjentów i obniża koszty. Zaobserwowano jednak pewne różnice regionalne co do rodzaju i częstości mutacji założycielskich w odpowiednich grupach pacjentów. Szczegółowe analizy tego typu wśród pacjentek z rakiem jajnika pochodzących z województwa kujawsko-pomorskiego nie były przeprowadzane, dlatego tematyka przedstawionej do oceny rozprawy na stopień doktora nauk medycznych mgr Magdaleny Cechowskiej jest jak najbardziej uzasadniona.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ typowy i liczy 142 strony, zawiera 8 tabel, 2 ryciny, zestawia 424 pozycje piśmiennictwa. Treść pracy została przedstawiona w 13 rozdziałach.

We wstępie Doktorantka przedstawiła w sposób wyczerpujący aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, kliniki, patogenezы oraz podłoża genetycznego raka jajnika wyprowadzając pytania badawcze i formułując następujące cele badawcze:

1. Analiza częstości polskich mutacji założycielskich w genie BRCA1 u pacjentek z rakiem jajnika w województwie kujawsko-pomorskim.
2. Analiza związku mutacji germinalnych w genach CHEK2, PALB2 oraz NBS 1 z ryzykiem zachorowania na raka jajnika.

Grupa badaną było 393 nieselekcjonowanych pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, które w latach 2004-2019 zgłosiły się do Poradni Genetycznej NZOZ Pracowni Genetyki Nowotworów w Toruniu, celem odbycia konsultacji genetycznej i przeprowadzenia badań genetycznych. U wszystkich pacjentek przeprowadzono badania mutacji założycielskich charakterystycznych dla populacji polskiej: BRCA1 (5382insC, 185de1AG, C61G, 4153de1A, 3819de15), CHEK2 (1157T, IVS2+1G»A, 1100de1C, de15395), NBS1 (657de15) oraz PALB2 (172\_175de1TTGT, 509\_510de1GA).

Częstość odpowiednich mutacji u pacjentek porównano z częstością występującą w 3 grupach kontrolnych liczących w sumie 14935 zdrowych dorosłych i noworodków.

Mutacje genu BRCA1 wykryto u 38/393 (9,7%) pacjentek vs. 19/6233 (0,3%) kontroli, CHEK2 u 17/393 (4,3%) 320/6233 (5,1%), NBS1 u 5/393 (1,3%) pacjentek 22/4000 (0,55%), natomiast mutacji genu PALB2 nie wykryto u żadnej pacjentki 20/4702 (0,47%) kontroli. PALB2. Średni wiek zachorowaniu na raka jajnika u nosicielek mutacji genu BRCA1 i CHEK2 wynosił w obu grupach 51 lat

i był niższy niż u nie-nosicielek (54 lata). Wśród 24/38 (63%) nosicielek mutacji genu BRCA1 zaobserwowano obciążony wywiad rodzinnym rakiem piersi i/lub jajnika oraz odpowiednio, 5/17 (29%) wśród nosicielek mutacji genu CHEK2, 1/5 (20%) wśród nosicielek mutacji genu NBS1. Częstość mutacji genu BRCA1 jest nieco niższa niż w populacji ogólnej (9,75 vs 13%). Może to wskazywać na występowanie innych mutacji wykrywalnych innymi technikami np. NGS. Odsetek poszczególnych mutacji dotyczących badanych genów był podobny do obserwowanego w większości regionów Polski. Obciążony wywiad rodzinny zaobserwowano u nieco wyższego odsetka nosicielek mutacji genu BRCA1 niż populacji ogólnej (63% vs. 53%). Może to wynikać z faktu, że szczególnie w początkowym okresie działalności poradni mogła występować preferencja do kierowania do badań genetycznych pacjentek z obciążonym wywiadem rodzinnym.

Dyskusja jest dowodem na dojrzałość naukową doktorantki wnikliwie i krytycznie ustosunkowując się do uzyskanych wyników i porównując z obserwacjami innych badaczy.

Wnioski są zrównoważone, są konsekwencją uzyskanych wyników i realizują postawione cele badawcze. Doktorantka słusznie wskazuje na konieczność badania mutacji założycielskich genu BRCA1 u wszystkich kolejnych pacjentek z rakiem jajnika wskazując, że ujemny wywiad rodzinny nie może być czynnikiem wykluczającym. Wskazuje również na znaczenie praktyczne i potencjał badań NGS. Uwzględniając wysoką częstość mutacji genu CHEK2 w grupie kontrolnej i niską wśród pacjentek z rakiem jajnika rozstrzyga o niskiej przydatności tego testu do identyfikacji pacjentek z podwyższonym ryzykiem raka jajnika. Widzi potencjał w badaniu mutacji genu NBS1 oraz uwzględniając niską częstość mutacji genu PALB2 wskazuje na konieczność przeprowadzenia badań na większych grupach pacjentów.

Pracę oceniam wysoko, ma dużą wartość nie tylko naukową, ale i aplikacyjną. Badania zostały właściwie zaplanowana i przeprowadzone. Wyniki powinny być jak najszybciej opublikowane w czasopiśmie naukowym. Manuskrypt jest napisany w dobrym stylu. Czyta się go z przyjemnością. Nieliczne błędy literowe zostały zaznaczone w ocenianej kopii.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zna).

Wobec powyższego, przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie mgr Magdaleny Cechowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin 28.08.2023.

  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Gronwald